

Aus der Universitäts-Augenklinik in Frankfurt am Main
Direktor: Professor Dr. R. Thiel

**Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von
Kallikrein-Präparaten auf die Gefäße der Netzhaut**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt am Main

vorgelegt von
Hans-Günter Orsen
aus Danzig

Flensburg 1962

1965

Aus der Universitäts-Augenklinik in Frankfurt am Main
Direktor: Professor Dr. R. Thiel

**Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von
Kallikrein-Präparaten auf die Gefäße der Netzhaut**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der
gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt am Main

vorgelegt von

Hans-Günter Orsen

aus Danzig

Flensburg 1962



Dekan:	Professor Dr. H. Frick
Referent:	Professor Dr. J. Otto
Korreferent:	Professor Dr. G. Taubmann
Tag der mündlichen Prüfung:	20. Juli 1965

Einteilung:

Einleitung (S. 1)

Die Methode (S. 3)

Die Substanz (S. 6)

Die Untersuchungen (S. 10)

Auswertung (S. 16)

Zusammenfassung (S. 21)

Schrifttum (S. 22)

Tabellen

Abbildungen



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551901_0058

Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Kallikrein-Präparaten auf die Gefäße der Netzhaut.

Bei der Bedeutung gefäßerweiternder Medikamente in der Ophthalmologie erscheinen Untersuchungen von Interesse, die der objektiven Beurteilung einer durch Pharmaka bewirkten Vasodilatation am Auge dienen.

Hierbei kommt den Gefäßen der Netzhaut eine besondere Bedeutung zu; einmal klinisch, da die Art und die funktionelle Wichtigkeit der retinalen Gefäßversorgung bei einer Durchblutungsstörung schwerwiegende Folgen bedingen, zum anderen methodisch, weil durch die Ophthalmoskopie an der Retina eine direkte Betrachtung und auch Messung der Gefäßweite möglich ist.

Über die anatomischen und physiologischen Besonderheiten in der Gefäßversorgung der Netzhaut gibt *Thiel* (25) in seiner Veröffentlichung über die arteriellen Durchblutungsstörungen des Sehnerven und der Netzhaut einen Überblick. Die hier eingehend beschriebenen Gefäßverhältnisse im Bereich der Lamina cribrosa sind für unsere Arbeit von besonderem Interesse, seit *Sautter*, *Hager* und *Seitz* (21) durch Vitalfärbungen im Tierexperiment neue Erkenntnisse zu ihrer Funktion gewonnen haben. Sie sehen in den Gefäßen der Lamina cribrosa einen unter vegetativem Einfluss stehenden Regulationsmechanismus im Dienste einer Sperre gegen das Eindringen von Fremdstoffen in das retinale Endarteriengebiet. Dieser Sperrmechanismus soll in einer

beim Eintreffen blutfremder Stoffe sympathicoton
veranlassten Verengerung der Arteria centralis
retinae bestehen, wobei den besonders gestalteten
Kapillaren der Lamina die Aufgabe zufällt, das Blut
aus der Zentralarterie teilweise in den Circulus
arteriosus sclerae (Z i n n i i) und damit in das
Ciliargefäßsystem abzuleiten. Dieser Mechanismus
wird von den Autoren als eine Ursache für die Schwie-
rigkeit der therapeutischen Beeinflussung von Durch-
blutungsstörungen der Netzhaut angesehen. In diesem
Zusammenhange kommt H u m m e l t (8) in seiner
Arbeit über die Durchblutungsstörungen der Netz-
haut zu der Annahme, dass überhaupt die Regulierung
der Netzhautdurchblutung in der Lamina cribrosa er-
folgt. Es wird dieses aus der Existenz des beschrie-
benen S a u t t e r s c h e n Regulationsmechanismus
und aus dem elastikareichen Bau der Zentralarterie
und ihrer Äste jenseits der Lamina (M e w e s (16))
geschlossen. Danach wären beobachtete Weitenänderungen
an den Netzhautgefäßen passiver Natur. Andererseits
zeigen diese Arterien jedoch auch eine deutliche
Muskulatur (T h i e l (25)), sodass vom anatomi-
schen Bau her eine aktive Kontraktion gleichfalls
möglich erscheint. In Tierversuchen hat S t a e n g l e n
(23) unter anderem mit Nepresol eine starke Erwei-
terung von Fundusgefäßen beobachtet und photogra-
phisch wiedergegeben. Am menschlichen Fundus kam es
bei seinen Untersuchungen nur an spastisch vereng-
ten Gefäßen zu eindrucksvollen Dilatationen.

Weitere Autoren sollen im Zusammenhange mit der von uns verwandten Methode angeführt werden. Eine eigene Stellungnahme zur Frage der Erweiterungsfähigkeit der Netzhautgefäße wird nur in den Grenzen der folgenden Untersuchungen möglich sein.

Zur Messung der Gefäßweiten am Fundus wurde von uns die 1937 durch L o b e c k (14) angegebene Methode verwandt. Es handelt sich um ein am G u l l s t r a n d - schen Ophthalmoskop zu benutzendes Messokular, dessen Frontlinse durch einen meridionalen Schnitt in zwei Hälften zerlegt wurde, die mittels einer Schraubvorrichtung gegeneinander verschiebbar sind. Der Grad dieser Verschiebung der Linsenhälften kann an der Schraube in Form von Messzahlen abgelesen werden. Damit ist es also möglich, die Verschiebung von auf dieser Linse abgebildeten Objekten in Messzahlen zu bestimmen. Bei gleicher Einstellung des Ophthalmoskops und gleicher Entfernung der Objekte können somit Objektgrößen in relativen Zahlen miteinander verglichen werden. Die Messung von Gefäßdurchmessern am Fundus zur Beurteilung von Weitenänderungen muss jeweils an einer gut definierbaren Stelle des Gefäßes erfolgen. Als solche ist der Papillenrand am besten geeignet (siehe auch B a d t k e (2)), zumal sich die Gefäße hier besonders gut vom Hintergrunde abheben und auch die Fixierung des Auges den Patienten hierbei leichter gelingt als bei mehr peripherer Einstellung. Das Okular ist drehbar und wird so gestellt, dass

der Teilungsschnitt der Frontlinse das zu messende Gefäss senkrecht schneidet. Es werden dann die Linsenhälften um den Durchmesser des abgebildeten Gefässes gegeneinander verschoben, also nach dem sogenannten Heliometerprinzip, und der Verschiebungsgrad in Messzahlen abgelesen. Aus diesen Zahlen lässt sich durch Messung auch des Papillendurchmessers mit ziemlicher Genauigkeit das tatsächliche Gefässkaliber bestimmen, wenn man den nach S a l z m a n n (20) mit 1,5 mm weitgehend konstanten wirklichen Durchmesser der Papille zugrundelegt. Die Papille wird einheitlich an ihrem grössten waagerechten Durchmesser bestimmt. Aus einer einfachen Proportionsgleichung lässt sich die Gefässweite errechnen:

$$\frac{\text{Gefässweite (mm)}}{\text{Gefässmesszahl}} = \frac{1,5 \text{ (mm)}}{\text{Papillermesszahl}}$$

L o b e c k (14) und B a d t k e (2) haben in dieser Weise die Gefässweiten an Gesunden und an Hochdruck- und Nierenkranken ermittelt. Die Werte für die Vasa temporalia superiora oder inferiora bei Gefässgesunden lagen für die Arterie etwa zwischen 0,09 und 0,13 mm, für die Vene zwischen 0,10 und 0,18 mm. Die individuellen Unterschiede sind also, wie zu erwarten, zu gross, um direkte Vergleiche zwischen entsprechenden Gefässen verschiedener Patienten zuzulassen, ausser im Falle eklatanter Veränderungen. Wir haben bei unseren Untersuchungen auf die Umrechnung in die wirklichen Gefässdurchmesser ganz verzichtet, da sie zur Beurteilung von Weitenänderungen am gleichen Gefäss nicht notwendig ist und durch die - wenn auch geringen - individuellen

Unterschiede im Papillendurchmesser eine zusätzliche Fehlerquelle auftritt.

Zur Frage des Fehlers der oben beschriebenen Methode, speziell an dem von uns verwendeten Gerät, ist besonders Stellung zu nehmen. Die Messungen erfolgten an jedem Patienten stets bei gleicher Einstellung des grossen G u l l s t r a n dschen Ophthalmoskops und gleichem, durch entsprechende Auflagevorrichtung gewährleisteten Abstände des Patientenauges. Dabei wurden nur geringe Höhen- und Seitenkorrekturen vorgenommen sowie die Scharfeinstellung am Okular betätigt. Unter diesen Bedingungen wurde die Grösse des Messfehlers mit Hilfe wiederholter Messungen am selben unbeeinflussten Gefäss ermittelt, sie betrug maximal ± 1 Messzahl. Dieser relativ grosse theoretische Fehler einer Einzelmessung wurde bei Ausführung der Versuche dadurch praktisch erheblich vermindert, dass jede zur Eintragung gekommene Messzahl aus 3 bis 5 einzelnen Messungen ermittelt wurde. Der Verlauf der so gewonnenen Kurven spricht dafür, dass der Fehler im allgemeinen kleiner als einen halben Teilstrich, d.h. etwa 3 - 5 %, gehalten werden konnte, da sich sonst öfter aus dem Kurvenverlauf fallende Werte gezeigt hätten. Trotzdem ergibt sich aus dem relativ grossen Maximalfehler, der bei den kleinsten von uns gemessenen Gefässen 10 % der Gefässweite bedeutet, dass mit dieser Methode nur einigermassen deutliche Veränderungen zu erfassen sind. Eine Hauptfehlerquelle ist nach unserer Ansicht die Schwierig-

keit, das Gefäss im Okular exakt um seine eigene Dicke zu verschieben; trotz Scharfeinstellung ist bei der relativ schwachen Vergrösserung des Gerätes die äussere Gefässkontur oft nicht ganz einwandfrei abzugrenzen. Wegen der Fehlergrösse haben wir auch im allgemeinen davon abgesehen, kleine Bruchteile von Messzahlen anzugeben, sondern auf ganze Zahlen hin gemittelt. Bei der Umrechnung der Ergebnisse in Prozente rundeten wir aus dem gleichen Grunde auf eine Dezimale ab.

Die am gleichen Gerät von W e t h m a r (27) durchgeführten Messungen der Gefässweiten unter dem Einfluss verschiedener Medikamente wurden, offenbar auch im Hinblick auf die Fehlergrösse, nur in ganzen Messzahlen wiedergegeben. Die japanischen Autoren M i k u n i und I b a r a k i (17) verwendeten ein nach den Angaben des Erstgenannten hergestelltes Okular und errechneten aus den ermittelten relativen Werten nach dem L o b e c k s c h e n Verfahren die wirklichen Gefässdurchmesser über die Papillengrösse, die hier übrigens nach I s h i i (10) für den japanischen Mann mit 1,66 mm und für die Frau mit 1,55 mm angegeben wird. Die Messgenauigkeit des von M i k u n i und I b a r a k i verwendeten Okulars ist - den zum Teil geringen angegebenen Gefässweitenänderungen nach - wohl grösser als die des unsrigen.

Die in unseren Untersuchungen in ihrer Wirkung auf die Retinagefässe geprüfte Substanz ist das Kreislauf-

hormon Kallikrein, das - vor allem unter dem Namen Padutin - in verschiedenen Formen im Handel ist. (Anm.)

Das Kallikrein wurde 1925 von E. K. Frey (4) im Harn des Hundes durch seine blutdrucksenkende Wirkung entdeckt und in der Folge von Frey, Kraut, Werle und zahlreichen anderen Autoren untersucht. Die blutdrucksenkende Wirkung des Harnes war 1909 schon von Abelous und Bardier (1) beschrieben worden, die der wirksamen Harnfraktion den Namen Urohypotensin gaben, sowie 1920 von Pribram und Herrnheiser (19). Das Kallikrein ist nach Frey, Kraut und Werle (5) eine hochmolekulare, thermolabile Substanz amphoterer Natur. Seine Isolierung gelang noch nicht, da mit zunehmendem Reinheitsgrad auch die Unbeständigkeit des Hormons grösser wird. Als Mass dient die Wirkung auf den Carotidruck eines Hundes, verglichen mit der Wirkung von 5 ccm dialysierten Menschenharnes. Die so definierte Menge ist eine Kallikrein-Einheit oder eine biologische Einheit, von uns als 1 E. bezeichnet.

Anmerkung: .

Alle Präparate wurden uns von der Firma Bayer, Leverkusen in dankenswerter Weise zur Verfügung gestellt. Es kamen Handelsformen wie Padutin, Depot-Padutin und inaktiviertes Kallikrein sowie Versuchspräparate zur Anwendung.

Die Bildungsstätten des Kallikreins im Körper sind das Pankreas und die Speicheldrüsen. Im Blut ist das Kallikrein physiologischerweise an einen Serum-Eiweisskörper gebunden, den Kallikrein-Inaktivator. Der Inaktivierungsvorgang ist nach W e r l e (26) eine Zeitreaktion, deren Geschwindigkeit von der Temperatur und dem pH abhängig ist. Bei Zugabe von aktivem Kallikrein zum Serum wird, je nach Mengenverhältnis, eine Zeitspanne von Minuten bis Stunden zur Inaktivierung beansprucht. Dadurch erklärt sich die abstufbare pharmakologische Wirksamkeit des Kallikreins trotz Gegenwart des Inaktivators im Blut. Die Empfindlichkeit der Inaktivierungsreaktion gegen eine pH-Verschiebung, sowohl nach der sauren wie nach der alkalischen Seite, lässt vermuten, dass auf diese Weise im Gewebe eine Freisetzung des Hormons erfolgen kann.

Pharmakologisch bewirkt das Kallikrein nach F r e y, K r a u t und W e r l e (5) vor allem eine selektive Gefässerweiterung in Herz, Gehirn, Lunge, Haut und Muskulatur unter Durchblutungsverminderung im Splanchnikusgebiet und unter allgemeiner Blutdrucksenkung. Die Gefässerweiterung betrifft nach den oben genannten Autoren und nach F r i e d l ä n d e r (6) vorzugsweise die Arteriolen und Kapillaren, doch wurden von M a d l e n e r und L o e w e n e c k (15) sowie von F e l i x (3) auch Erweiterungen grösserer Gefässe beobachtet. Speziell an der Retina des Menschen sah F e l i x nach Injektion von 4 E. Kallikrein

eine Erweiterung der Arterien und Venen. Auch S t e i n (24) beschreibt eine gesteigerte Netzhautdurchblutung nach Kallikrein.

Die Blutdruckwirkung des Kallikreins am gesunden Menschen ist nach F r e y, K r a u t und W e r l e (5) inkonstant und ungleich, ihre Dauer wird nach intramuskulärer Injektion von 5 bis 30 Einheiten mit 2 bis 3 Stunden angegeben, bei einem Wirkungseintritt nach 15 bis 30 Minuten. G o l e n h o f e n, H e n s e l und P a p e n b e r g (7) beobachteten bei ihren Untersuchungen über die Wirkung von aktivem und inaktiviertem Kallikrein auf die Muskel- und Hautdurchblutung des Menschen nach intravenösen Injektionen Senkungen des mittleren Blutdruckes um etwa 15 %.

Über Gefäßweitenmessungen am Fundus nach Padutin-gaben berichten M i k u n i und I b a r a k i (17). Sie behandelten überwiegend ältere Patienten mit Astvenenthrombosen über mehrere Wochen mit 10 E. Padutin täglich und stellten mit der L o b e c k s c h e n Methode Netzhautgefäß Erweiterungen zwischen 2,7 % und 8,7 % an den Arterien und zwischen 1,5 % und 2,5 % an den Venen fest. Bei diesen Werten ist jedoch zu betonen, dass alle 5 Patienten arteriosklerotische Veränderungen am Fundus zeigten.

J a y l e (11) führte an 63 Patienten mit allgemeinen und okulären Zirkulationsstörungen Dauerbehandlungen mit 40 E. Kallikrein täglich über einen Monat durch und prüfte die Wirkung durch systematische Untersuchung

des mesopischen Gesichtsfeldes und photographische Registrierung der fluoreskopischen Imprägnation der Haut eines Beines. Er stellte dabei in einem grossen Teil der Fälle eindeutige Besserungen fest.

Klinische Erfahrungen mit Kallikrein bei durchblutungsbedingten Augenerkrankungen werden vor allem von japanischen Autoren mitgeteilt. So berichtet N i n o m i y a (18) über die Heilung eines Falles von 1/4-Hemianopsie beider Augen bei wahrscheinlicher funktioneller Durchblutungsstörung im Bereich der Hirngefässe. Die Sehstörung normalisierte sich im Laufe von Tagen unter Gaben von Depot-Padutin.

Y a s u k u r a und Y a m a m o t o (28) behandelten einen Patienten mit recidivierenden Blutungen der Retina und des Glaskörpers erfolgreich mit Padutin. Bei Venenthrombose beobachtete K i z u (13) nach subconjunktivaler Injektion von Kallikrein eine Normalisierung der unregelmässigen Pulswellen am erkrankten Auge. I i n u m a (9) berichtet über günstige Beeinflussung der Oguchischen Erkrankung durch Kallikrein in Kombination mit Adaptinol. Bei zwei Fällen von Skotoma scintillata sah K a w a s a k i (12) gute Erfolge nach intramuskulärer und peroraler Kallikrein-Behandlung.

Unsere Untersuchungen wurden an Patienten der Universitäts-Augenklinik in Frankfurt am Main vorgenommen, und zwar an überwiegend jungen, gefässgesunden

Erwachsenen mit einem gesunden Auge. Die am häufigsten vertretenen Diagnosen waren: Strabismus, Nachstar, perforierende Verletzung, Chorioiditis, retrobulbäre Neuritis. Gefässwirksame Medikamente oder entsprechende physikalische Massnahmen wurden rechtzeitig vor den Untersuchungen abgesetzt. Die Messungen erfolgten an dem gesunden Auge. Zunächst wurden an je einer geeigneten Arterie und Vene die Ausgangswerte bestimmt, dann der Papillen-Durchmesser, wie angegeben, jeweils durch mehrmalige Messungen. Anschliessend nahmen wir eine Blutdruckbestimmung nach Riva-Rocci vor. In gleicher Weise wurden nach Applikation des Kallikrein-Präparates in festgesetzten Zeitabständen die Gefässweiten und der Blutdruck gemessen, und zwar im allgemeinen so lange, bis der Ausgangswert der Gefässweiten oder ein niedrigerer Wert bei zwei aufeinanderfolgenden Bestimmungen festgestellt wurde. Die Ergebnisse kamen auf Tabellen zur Eintragung, die ausser den gemessenen Werten Namen, Alter, Geschlecht und klinische Diagnose des Patienten enthielten, die Form, die Applikationsart und die Dosierung des Präparates sowie die Bezeichnung der Seite und der Gefässäste. Von den Einzelergebnissen geben wir der Übersicht halber nur graphische Darstellungen der arteriellen Gefässerweiterungen wieder. In der Besprechung und den tabellarischen Übersichten beziehen wir uns hauptsächlich auf die aus jeder Versuchsreihe ermittelten Durchschnittswerte. Jede der 10 Versuchsreihen umfasste 6 Patienten; die Einteilung

nach Alter, Geschlecht und Diagnose wurde möglichst gleichwertig vorgenommen.

In der ersten Versuchsreihe erhielten 6 Patienten Kallikrein in Form einer intramuskulären Injektion von 10 E. Padutin. Die erste messbare arterielle Gefässerweiterung trat dabei 15 bis 45 min., im Durchschnitt 35 min. nach der Injektion ein, die Gesamtwirkungsdauer lag zwischen $1\frac{1}{4}$ und $3\frac{1}{4}$ Stunden, im Durchschnitt bei 1 Stunde und 40 Minuten. Das Ausmass der Arterienerweiterung betrug 8,3 bis 13,3 %, im Mittel 11 %. Die Erweiterung der Venen erfolgte im wesentlichen gleichsinnig, aber inkonstant und in deutlich geringerem Masse, nämlich um 0 bis 6,7 %, durchschnittlich um 4,4 %. Die Wirkung auf den Blutdruck war unerheblich, es kam, zeitlich etwa mit der beobachteten Gefässerweiterung zusammenfallend, zu Senkungen der systolischen Werte um 5 bis 10 mm Hg ohne nennenswerte Amplitudenänderungen. (Tab. 1 und Abb. 1).

Die Erhöhung der Dosierung auf 20 E. Padutin brachte keine Änderung im Wirkungseintritt, jedoch mit durchschnittlich $2\frac{1}{2}$ Stunden eine deutlich verlängerte Wirkungsdauer. Auch das Ausmass der Gefässerweiterung war mit 12,5 % grösser. Eine nennenswerte Blutdrucksenkung trat nur in einem Falle auf, bei 3 Patienten erfolgte zeitweilig ein Anstieg um 5 mm Hg; doch sind diese geringen Veränderungen ohnehin kaum zu werten. (Tab. 1 und Abb. 2).

Bei der dritten Versuchsreihe mit einer Dosierung von

40 E. Padutin kam es zu einem etwas schnelleren Wirkungseintritt, im Mittel begann die Gefässerweiterung nach 30 min. Vor allem stiegen aber die Wirkungsdauer auf durchschnittlich 3 h 10 min. und das Ausmass der Arterienerweiterung auf 16 % an. Hier war auch die Blutdrucksenkung konstanter. (Tab. 1 und Abb. 3).

Nach dem Padutin als einfachem Kallikrein prüften wir Depot-Formen des Hormons, und zwar das im Handel befindliche Depot-Padutin sowie eine Zubereitung aus Padutin und einer kolloidalen Substanz niederen Polymerisationsgrades, die wir mit Padutin+Kolloid bezeichnen. Die erste Reihe von 6 Patienten erhielt 40 E. Depot-Padutin intramuskulär. Die Wirkung setzte gegenüber dem Padutin deutlich später ein, im Durchschnitt nach 68 min. Auch das Ausmass der Arterienerweiterung war, wie es besonders im Kurvenbild zum Ausdruck kommt, geringer; zahlenmässig ergaben sich 10 %, da auch die nur einmalig gemessenen höchsten Werte mit einbezogen wurden. Die Dauer der beobachteten Wirkung lag zwischen 3 und 6 1/2, im Durchschnitt bei 4 1/2 Stunden. Die Venen zeigten auch hier nur geringere inkonstante Erweiterungen, maximal in einem Falle bis 11 %. Deutliche Blutdrucksenkungen traten nicht auf, neben geringfügigen Senkungen kam es in zwei Fällen auch zu Erhöhungen gleichen Ausmasses. (Tab. 2 und Abb. 4). Padutin+Kolloid in gleicher Dosierung von 40 E. zeigte einen etwas früheren Wirkungseintritt und einen gering stärkeren Effekt bei ungefähr gleicher Dauer. Allerdings

klagten 4 von den 6 Patienten über mehr oder weniger starke Schmerzen im Bereich der Injektionsstelle während und einige Stunden nach der Injektion, die uns von einer Versuchsreihe mit höherer Dosierung absehen liessen. (Tab. 2 und Abb. 5). Einer dritten Reihe von Patienten gaben wir 100 E. Depot-Padutin intramuskulär. Die Gefässwirkung setzte nicht früher ein als bei der niederen Dosierung, hielt jedoch wesentlich länger an, im Durchschnitt 8 Stunden. Die Maximalwerte der arteriellen Erweiterung lagen mit 12,5 % ein wenig höher als die nach 40 E. Depot-Padutin. An den Venen war der Effekt etwas gleichmässiger und deutlicher als bei den bisherigen Untersuchungsreihen. Bei 3 Patienten mit etwas erhöhten Anfangs-Blutdruckwerten von 140/100 bis 155/100 traten Senkungen der systolischen Werte bis zu 25 mm Hg ein, wobei sich die Amplitude entweder gar nicht veränderte oder nur geringfügig verkleinerte. Diese Blutdruckwirkung hielt im wesentlichen die Versuchsdauer über an. (Tab. 2 und Abb. 6).

Der nächste Abschnitt unserer Untersuchungen war einer besonderen Depot-Form des Hormons gewidmet, dem inaktivierten Kallikrein. Bei diesem Präparat ist das Kallikrein in physiologischer Weise mit seinem Inaktivator verbunden und kann von diesem im Organismus freigegeben werden. Zum Vergleich mit dem Depot-Padutin, das mit 100 E. besonders wirksam war, blieben wir bei der gleichen Dosierung und gaben diese

intramuskulär und intravenös. Bei intramuskulärer Anwendung an 6 Patienten zeigte sich nach ziemlich langer Latenz von durchschnittlich 45 min. eine meist kräftig einsetzende Gefässwirkung, deren Maximalwerte an den Arterien 14 bis 25 %, im Mittel 17,7 % betrugen. Die Wirkungsdauer lag zwischen 3 und 7 1/2 Stunden, wobei auch die hohen Werte relativ lange bestehen blieben. An den Venen kam es zu kürzer dauernden mässigen Erweiterungen von im Durchschnitt 6,7 %. Der in allen Fällen normale Ausgangsblutdruck wurde um 5 bis 15 mm Hg gesenkt. Irgendwelche Unverträglichkeitserscheinungen traten nicht auf. (Tab. 3 und Abb. 7).

Die intravenöse Injektion ergab einen wesentlich rascheren Wirkungseintritt von durchschnittlich 16 min., auch die Höchstwerte der arteriellen Erweiterung wurden schnell erreicht, sie glichen denen nach intramuskulärer Applikation. Desgleichen ergab sich in der Gesamtwirkungsdauer kein Unterschied, wenn auch die Höchstwerte etwas eher abklangen. Die Venenerweiterung war einigermaßen konstant und mit durchschnittlich 8,1 % ein wenig ergiebiger als bisher. Deutlich stärker und prompter einsetzend war die Blutdrucksenkung, wobei jedoch zu bemerken ist, dass 2 der Probanden leichterhöhte Ausgangswerte aufwiesen; im Mittel lag der systolische Blutdruckabfall bei 18 mm Hg. Ein Patient klagte trotz langsamsten Injektionstempos während der Injektion über starkes Hitzegefühl und Schwindel, sodass wir bei

50 E. abbrechen mussten. Dabei wurde aber kein Abfall, sondern nach 15 bis 30 min. ein Anstieg des RR-Wertes gemessen. Die in diesem Falle ermittelten Gefässweiten- und Blutdruckänderungen wurden in der Tabelle nicht mitverwertet. Ein zweiter Patient klagte gleichfalls über Hitzegefühl und Schwindel, jedoch nur in geringerem Maße; hier trat dabei auch ein deutlicher Blutdruckabfall ein.

(Tab. 3 und Abb. 8).

Zuletzt prüften wir Padutin-Dragees in Dosierungen von 150 und 300 E. an je 6 Patienten. Dabei beobachteten wir nur einzelne Gefässweitenänderungen um je eine Messzahl, zum Teil auch im negativen Sinne, die - abgesehen von möglichen spontanen Kaliberschwankungen der Gefässe - in den Bereich des Ablesefehlers fallen. Nennenswerte Blutdruckänderungen traten nicht auf. Eine Wiedergabe der Werte erübrigt sich deshalb. Allerdings schliessen diese Ergebnisse eine klinische Wirksamkeit auch der oralen Applikationsform nicht aus, da mit unserer Methode ja nur relativ grosse Gefässweitenänderungen sicher zu erfassen waren.

Zunächst ist also bei allen parenteral gegebenen Formen des Kallikreins eine gute Wirksamkeit festzustellen, deren Charakteristik für die einzelnen Präparate verschieden ist. Die gemessenen Vergrösserungen der Gefässdurchmesser bedeuten erhebliche Querschnittsvergrösserungen und Durchströmungsänderungen, worauf auch W e t h m a r (27) besonders aufmerksam macht. Wenn

man von der Proportionalität der Querschnitte zu den Quadraten ihrer Durchmesser ausgeht und in der Proportionsgleichung die Differenz der Durchmesser in Prozent des Ausgangswertes als dD ausdrückt, so ergibt sich für die prozentuale Querschnittsvergrößerung dQ die Beziehung $dQ = (1 + \frac{dD}{100})^2 - 1$. Daraus berechnen sich bei Zunahme des Durchmessers um 5, 10 und 15 % Querschnittsvergrößerungen von 10,25, 21,00 und 32,25 %.

Die Durchströmung eines Gefäßes, als Volumen pro Zeiteinheit, ist nach dem Hagen - Poiseuille'schen Gesetz sogar der vierten Potenz des Durchmessers proportional, sodass Kaliberänderungen der Gefäße in der von uns beobachteten Größenordnung eine erhebliche Durchblutungszunahme zur Folge haben. (Schütz (22)).

Unsere Ergebnisse bedeuten also allgemein gesehen eine Bestätigung der entsprechenden zitierten experimentellen und klinischen Resultate in der Feststellung, dass eine wesentliche Erweiterung der Retinaarterien durch Pharmaka möglich ist. Mit den eingangs erwähnten theoretischen Erkenntnissen und Überlegungen zu der Frage der Erweiterungsfähigkeit der Netzhautgefäße steht diese Feststellung wohl nicht in Widerspruch. Wir können es offenlassen, inwieweit die Kaliberänderungen der Arterien aktiv an den beobachteten Gefässästen selbst oder passiv als Wirkung einer im Bereich der Lamina cribrosa erfolgten Regulation im Sinne Hummelts (8) vor sich gehen. Der Sauttersche Sperrmechanismus (21)

gegen das Eindringen blutfremder Stoffe in die Netzhautgefäße ist vielleicht gegen verschiedene Substanzen unterschiedlich wirksam. Speziell das Kallikrein als körpereigenes Hormon wird möglicherweise von dieser Sperre nicht betroffen.

Zum Vergleich der Ergebnisse der einzelnen Versuchsserien sollen eine Übersichtstabelle sowie eine graphische Darstellung der mittleren Arterienerweiterungen dienen, wobei nur die Dosierungen von 40 und 100 Einheiten berücksichtigt sind. Diese Kurven geben für jeden Messzeitpunkt den aus den individuellen Werten errechneten Mittelwert wieder und sollen den jeweils charakteristischen zeitlichen Verlauf deutlich machen helfen. Die Maxima dieser Kurven entsprechen also nicht den Maximalwerten der Tabellen, die sich aus den zu verschiedenen Zeitpunkten erreichten Höchstzahlen ergeben. Auch Wirkungseintritt und -dauer sind nicht mit den Durchschnittszahlen der Tabellen identisch, sondern resultieren in den Kurven aus den ersten bzw. letzten beobachteten Werten, wobei sich Einzelwerte durch entsprechend flachen Kurvenverlauf verraten. Padutin zeigt in einer Dosierung von 40 E. einen bald einsetzenden ausgiebigen Effekt von mittlerer Dauer. Dem gegenüber beginnt die Wirkung von Depot-Padutin und Padutin+Kolloid in gleicher Dosierung deutlich später und zögernder und erreicht auch nicht die gleiche Höhe; die Wirkungsdauer ist dabei

nicht wesentlich länger. Erst in einer Dosierung von 100 E. ergibt Depot-Padutin einen überlegenen Langzeiteffekt bei etwa gleicher Wirkungsstärke. Inaktiviertes Kallikrein in gleicher Dosis intramuskulär gegeben führt zu einer etwas rascheren und sehr kräftigen Gefässerweiterung, die hinsichtlich Dauer jedoch hinter der des Depot-Padutins zurücksteht. Bei intravenöser Anwendung zeigt das inaktivierte Kallikrein den schnellsten Wirkungseintritt und den stärksten Effekt, der allerdings etwas früher abklingt als bei intramuskulärer Verabreichung.

Zum Vergleich mit der Wirkung anderer Medikamente auf die Retinagefäße ist vor allem die Arbeit von W e t h m a r (27) über den Einfluss gefässerweiternder Mittel auf die Gefäße der Netzhaut geeignet, da hier gleichfalls die L o b e c k s c h e Methode (14) angewandt wurde. Bei den im allgemeinen peroral verabreichten Nitrokörpern ergaben sich Arterienerweiterungen zwischen 15 und 26,6 % und eine durchschnittliche Wirkungsdauer von etwa 3 Stunden. Den besten Effekt zeigte das Combinitrol in einer Dosierung von 2 Tabletten mit einer Erweiterung von maximal 26,6 % bei 5- bis 6-stündiger Gesamtwirkungszeit. Unter den Purin-Derivaten erreichte das Coffein bei intravenöser Anwendung eine 16,6 %ige Arterienerweiterung, die besonders rasch einsetzte und im Laufe von 2 bis 3 Stunden abklang. Die stärkste

Wirkung überhaupt hatte das intravenös gegebene Eupaverin forte aus der Gruppe der Isochinolin-Derivate mit einer kurzen initialen Erweiterung bis 33,3 % bei 4-stündiger Gesamtwirkungsdauer. Weitere Medikamente wie die Imidazolin- und Phthalazin-Derivate sowie die Cholin-Ester entsprachen in Wirkungsintensität und -dauer etwa den Nitrokörpern. Die Werte der Venenerweiterungen lagen zwischen 5,3 und 20 % und erreichten bei fast allen Präparaten etwa die Hälfte der arteriellen Erweiterungen. Die systolischen Blutdrucksenkungen waren mit durchschnittlich 30 mm Hg recht ausgeprägt, am grössten beim Combinitrol mit 35 bis 50 mm Hg; auf Coffein erfolgte ein Blutdruckanstieg.

Die hier wiedergegebenen Maximalwerte werden von den Kallikrein-Präparaten nicht ganz erreicht, doch zeigen sich die Depot-Formen des Hormons hinsichtlich Wirkungsdauer deutlich überlegen, wobei auch relativ starke Gefässerweiterungen über viele Stunden anhalten.

Der relativ späte Wirkungseintritt bei allen Kallikrein-Präparaten lässt sich vielleicht durch den Kallikrein-Inaktivator des Serums erklären; man kann annehmen, dass der erste ins Blut gelangende Anteil des Kallikreins von dem Inaktivator gebunden wird, und - entsprechend dem Massenwirkungsgesetz - erst bei einem gewissen Überschussangebot eine wirksame Menge Kallikrein aktiv

bleibt. Das würde mit der Beobachtung W e r l e s (26) übereinstimmen, dass der Inaktivierungsvorgang als eine Zeitreaktion abläuft: Wenn der Anstieg des Kallikreins im Blut schneller erfolgt als seine Bindung an den Inaktivator, bleibt erst ein Überschuss an freiem Kallikrein. Diesen Überlegungen entsprechen die Resultate mit steigender Dosierung von Padutin. Beim Depot-Padutin erfolgt die Freisetzung von freiem Kallikrein langsamer, sodass infolge der laufenden Inaktivierung das Hormon erst relativ spät und in langsamem Anstieg seine Wirkung entfaltet. Diese hält dann jedoch bei entsprechend hoher Dosierung durch gleichmässigen starken Zustrom wirksamer Substanz über viele Stunden an. Der gewisse Nachteil des zögernden Wirkungsbeginns des Depot-Padutins wird beim inaktivierten Kallikrein dadurch vermieden, dass hier ein Teil des Hormons gemäss dem Massenwirkungsgesetz von vornherein in freier Form zur Verfügung steht. Dadurch erklärt sich, wenigstens teilweise, die starke initiale Wirksamkeit dieses Präparates. Allerdings ist diese Wirkung stärker, als man, zumindest bei intramuskulärer Anwendung, im Vergleich zum Padutin als freiem Kallikrein erwarten sollte. Möglicherweise spielen hier zusätzliche Vorgänge eine Rolle, die die Freisetzung des inaktivierten Kallikreins begünstigen.

Zusammenfassend lässt sich trotz kritischer Bewertung der L o b e c kschen Methode eine gute gefässerweiternde Wirkung aller parenteral verabreichten Kallikrein-

Präparate feststellen. Die untersuchten Hauptformen des Hormons, nämlich Padutin, Depot-Padutin und inaktiviertes Kallikrein zeigen eine jeweils eigene Wirkungscharakteristik, wobei die lange Wirkungsdauer der beiden Depot-Präparate besonders hervorzuheben ist. Nach unseren Untersuchungen erscheint das Kreislaufhormon für die Behandlung retinaler Durchblutungsstörungen als gut geeignet.

Schrifttum

1. A b e l o u s, J. E. und B a r d i e r, E.: Zit. F r e y, E. K., K r a u t, H. und W e r l e, E.: Kallikrein, S. 1 (5). - 2. B a d t k e, G.: Klin. Mbl. Augenhk. 1937, 99, 655. - 3. F e l i x, J.: Acta Med. Scand. 1939, 83, 1-10. - 4. F r e y, E. K.: Arch. Klin. Chir. 1926, 142, 663. - 5. F r e y, E. K., K r a u t, H. und W e r l e, E.: Kallikrein, Ferd. Enke Verlag, Stuttgart, 1950, S. 3-7, 35, 142. - 6. F r i e d l ä n d e r, R.: Inaug. Diss., Düsseldorf, 1931, Die Wirkung des Kallikreins auf die Gefäße. - 7. G o l e n h o f e n, K., H e n s e l, H. und P a p e n b e r g, J. aus: Leistungen und Ergebnisse der neuzeitlichen Chirurgie, Emil K. Frey zum 70. Geburtstag, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1958. - 8. H u m m e l t, K.: Klin. Mbl. Augenhk. 1955, 126, 142. - 9. I i n u m a, I.: Nippon Ganka Kyo, 1959, 10, 42-46. - 10. I s h i i: Zit. M i k u n i, M., I b a r a k i, Y. (17). - 11.

- J a y l e, C. E.: Ann. Oculist. (Paris) 1959,
192, 801. - 12. K a w a s a k i, M.: Rinsho Ganka,
1959, 13, 9, 1265. - 13. K i z u, S.: Ganka Kiyo,
1956, 7, 21. - 14. L o b e c k, E.: Graefes Arch.
Ophthalm. 1937, 136, 439. - 15. M a d l e n e r,
M. und L o e w e n e c k, M.: Dtsch. Z. Chir. 1937,
248, 677. - 16. M e v e s, H.: Zit. T h i e l, R.
(25). - 17. M i k u n i, M. und I b a r a k i, Y.:
Klin. Mbl. Augenhk. 1956, 128, 323. - 18. N i n o m i y a,
K.: Teishin Igaku 1959, 11, 213. - 19. P r i b r a m,
H. und H e r r n h e i s e r, S.: Zit. F r e y, E. K.,
K r a u t, H. und W e r l e, E.: Kallikrein, S. 2 (5). -
20. S a l z m a n n, Zit. W e t h m a r, A. (27). -
21. S a u t t e r, H., H a g e r, H. und S e i t z,
R.: Graefes Arch. Ophthalm. 1954, 155, 2, 155-166. -
22. S c h ü t z, E.: Physiologie, Verlag Urban und
Schwarzenberg, Berlin, München, Wien, 1946, S. 31
und 200. - 23. S t a e n g l e n, K.: Dtsch. Med.
Wschr. 1955, 80, 35, 1239-1240, 1243, 1244, 1247. - 24.
S t e i n, H.: Fortschritte der Therapie 1936, 6,
358. - 25. T h i e l, R.: Dtsch. Med. Wschr. 1954,
79, 8, 329. - 26. W e r l e, E.: Biochem. Z. 1934,
273, 291. - 27. W e t h m a r, A.: Klin. Mbl. Augenhk.
1956, 129, 2, 231. - 28. Y a s u k u r a, K. und
Y a m a m o t o, T.: Ganka Rinsho 1958, 52, 50. -

Tabelle 1

Ergebnisse nach Injektion von Padutin, intramuskulär in
Dosierungen von 10, 20 und 40 Einheiten.

		Padutin 10 E.	Padutin 20 E.	Padutin 40 E.
Beginn der Arterienerweiterung				
nach	min	15 - 45	30 - 60	15 - 45
Mittelwert	min	35	35	30
Dauer der Arterienerweiterung				
	h u. min	0.15 - 3.15	1.00 - 4.30	1.45 - 4.30
Mittelwert	h u. min	1.40	2.30	3.10
Maximale Arterienerweiterung				
in % der Ausgangsweite	%	8,3 - 13,3	7 - 17	13,3 - 21
Mittelwert	%	11	12	16
Maximale Venenerweiterung				
in % der Ausgangsweite	%	0 - 6,7	5 - 6,7	0 - 6,7
Mittelwert	%	4,4	5,8	4,8
Maximale systolische Blut-				
drucksenkung um	mm Hg	5 - 10	0 - 15	5 - 15
Mittelwert	mm Hg	8	3	8

Tabelle 2

Ergebnisse nach Injektion von Depot-Padutin und Padutin+Kolloid,
intramuskulär in Dosierungen von 40 und 100 Einheiten.

		Depot- Padutin 40 E.	Padutin+ Kolloid 40 E.	Depot- Padutin 100 E.
Beginn der Arterienerweiterung				
nach	min	30 - 120	45 - 60	45 - 120
Mittelwert	min	68	53	70
Dauer der Arterienerweiterung				
	h u. min	3.00 - 6.30	3.00 - 7.00	5.15 - 10.15
Mittelwert	h u. min	4.33	4.58	8.00
Maximale Arterienerweiterung				
in % der Ausgangsweite	%	7 - 13	7 - 17	7 - 15
Mittelwert	%	10	12,5	12,5
Maximale Venenerweiterung				
in % der Ausgangsweite	%	0 - 11	0 - 13,3	4,8 - 10,5
Mittelwert	%	4,4	5,5	6,4
Maximale systolische Blut-				
drucksenkung um	mm Hg	0 - 10	0 - 10	0 - 25
Mittelwert	mm Hg	5	4	12

Tabelle 3

Ergebnisse nach Injektion von inaktiviertem Kallikrein,
intramuskulär und intravenös in einer Dosierung von 100 E.

		inakt. Kallikrein 100 E. i.m.	inakt. Kallikrein 100 E. i.v.
Beginn der Arterienerweiterung			
nach	min	15 - 90	5 - 45
Mittelwert	min	45	16
Dauer der Arterienerweiterung			
	h u. min	3.00 - 7.30	3.55 - 7.15
Mittelwert	h u. min	5.35	5.30
Maximale Arterienerweiterung			
in % der Ausgangsweite	%	14 - 25	14 - 21
Mittelwert	%	17,7	17,6
Maximale Venenerweiterung			
in % der Ausgangsweite	%	5,5 - 9,1	5,0 - 13,3
Mittelwert	%	6,7	8,1
Maximale systolische Blut-			
drucksenkung um	mm Hg	5 - 15	10 - 30
Mittelwert	mm Hg	10	18

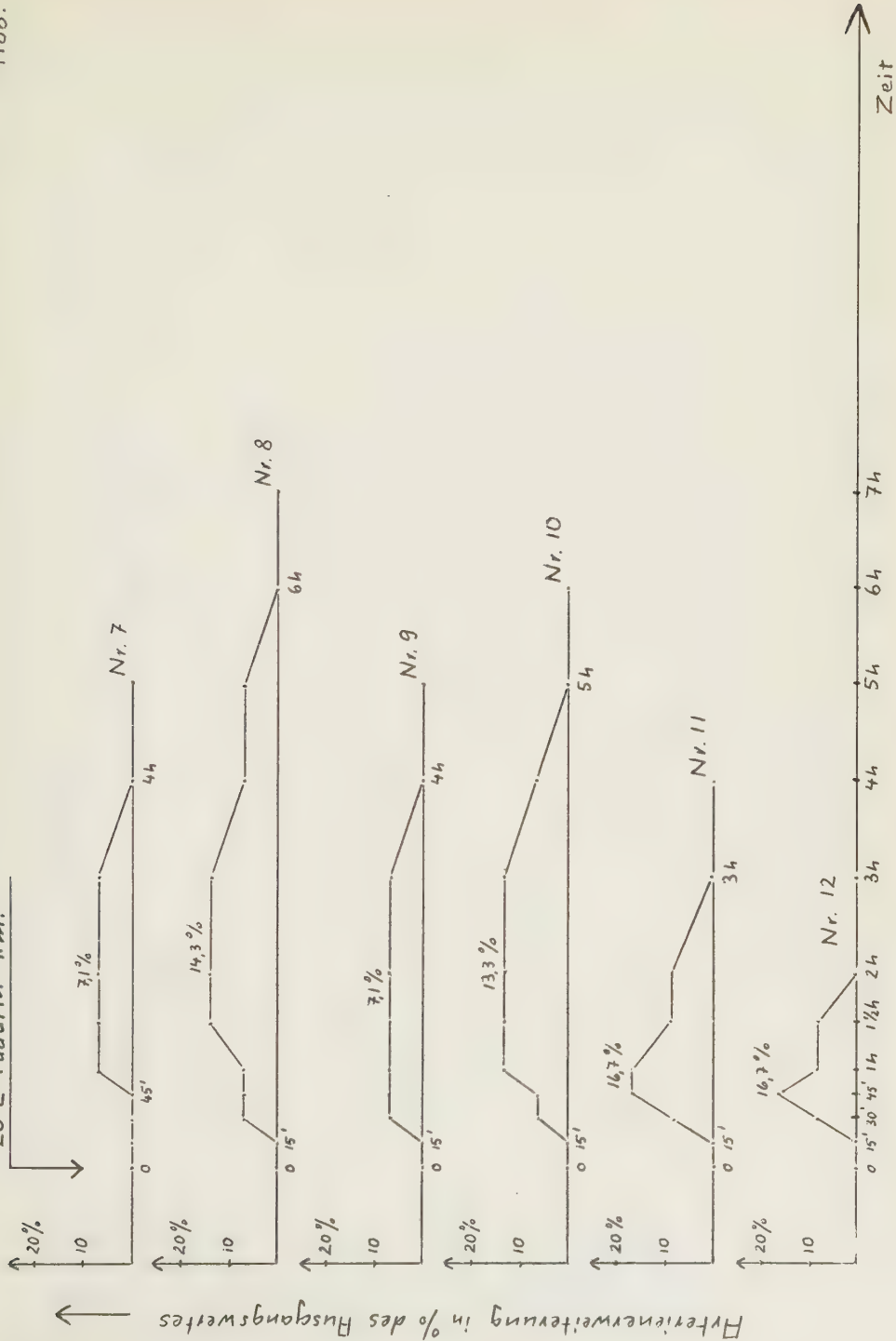
Übersichtstabelle

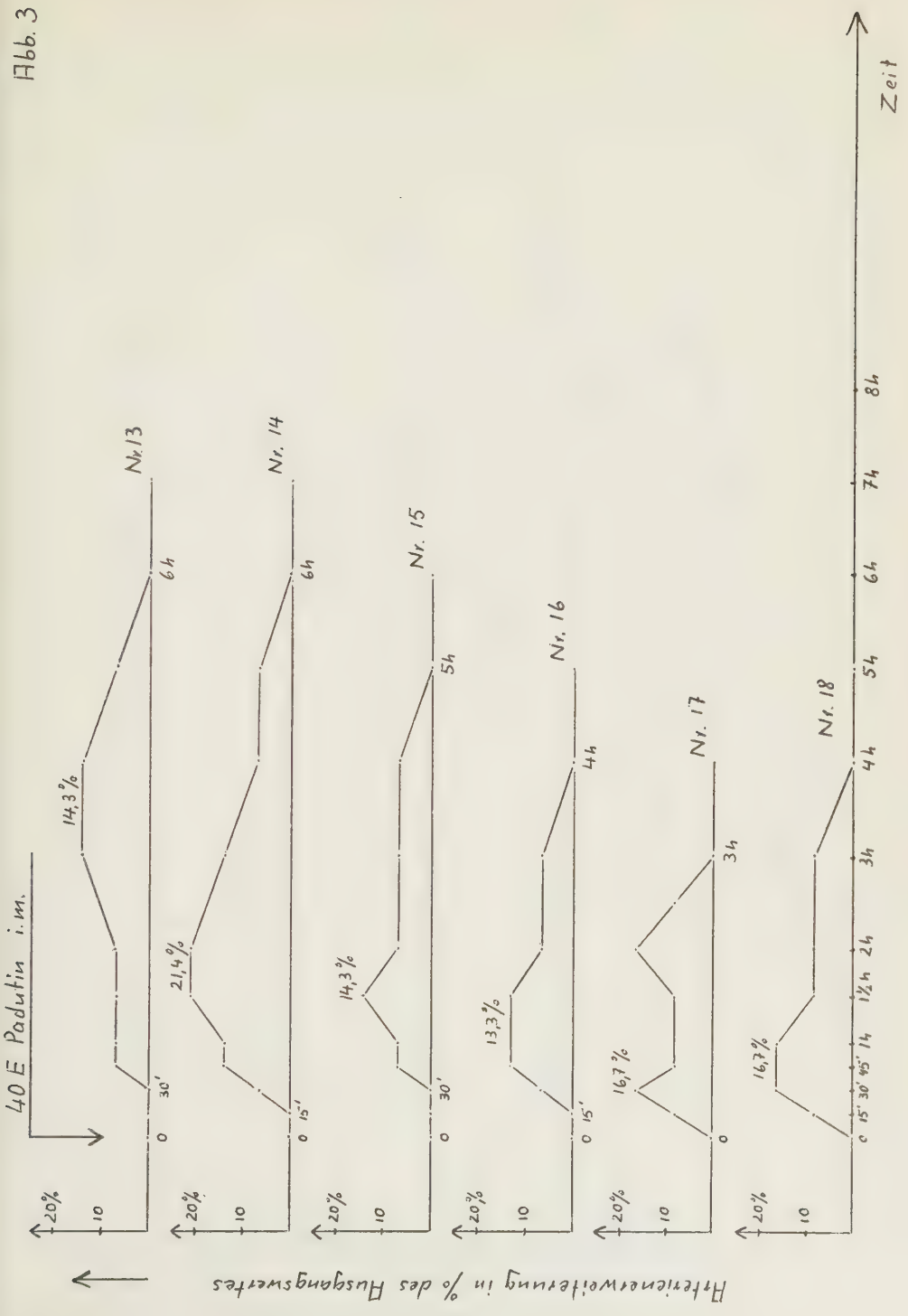
	Padutin 40 E. i.m.	Depot- Padutin 40 E. i.m.	Padutin+ Kolloid 40 E. i.m.	Depot- Padutin 100 E. i.m.	inakt. Kallikrein 100 E. i.m.	inakt. Kallikrein 100 E. i.v.
Beginn der Arterienweiterung						
nach min	15-45	30-120	45-60	45-120	15-90	5-45
Mittelwert min	30	68	53	70	45	16
Dauer der Arterienweiterung						
h u. min	1.45-4.30	3.00-6.30	3.00-7.00	5.15-10.15	3.00-7.30	3.55-7.15
Mittelwert h u. min	13	4.33	4.58	8.00	5.35	5.30
Maximale Arterienweiterung						
in % der Ausgangsweite %	13, 3-21	7-13	7-17	7-15	14-25	14-21
Mittelwert %	16	10	12, 5	12, 5	17, 7	17, 6
Maximale Venenerweiterung						
in % der Ausgangsweite %	0-6, 7	0-11	0-13, 3	4, 8-10, 5	5, 5-9, 1	5-13, 3
Mittelwert %	4, 8	4, 4	5, 5	6, 4	6, 7	8, 1
Maximale systolische Blut-						
drucksenkung um mm Hg	5-15	0-10	0-10	0-25	5-15	10-30
Mittelwert mm Hg	8	5	4	12	10	18



20 E Padutin i.m.

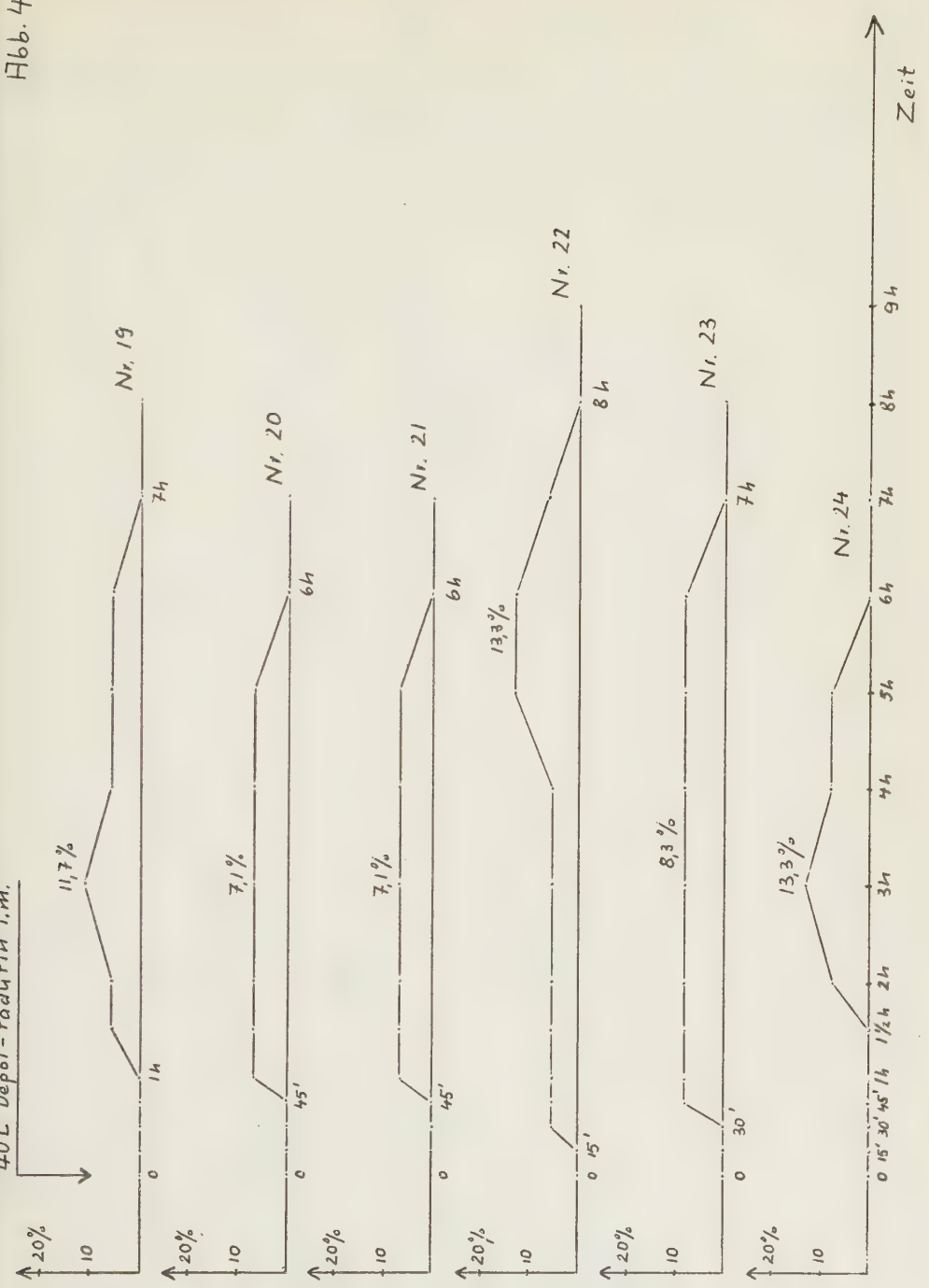
Abb. 2

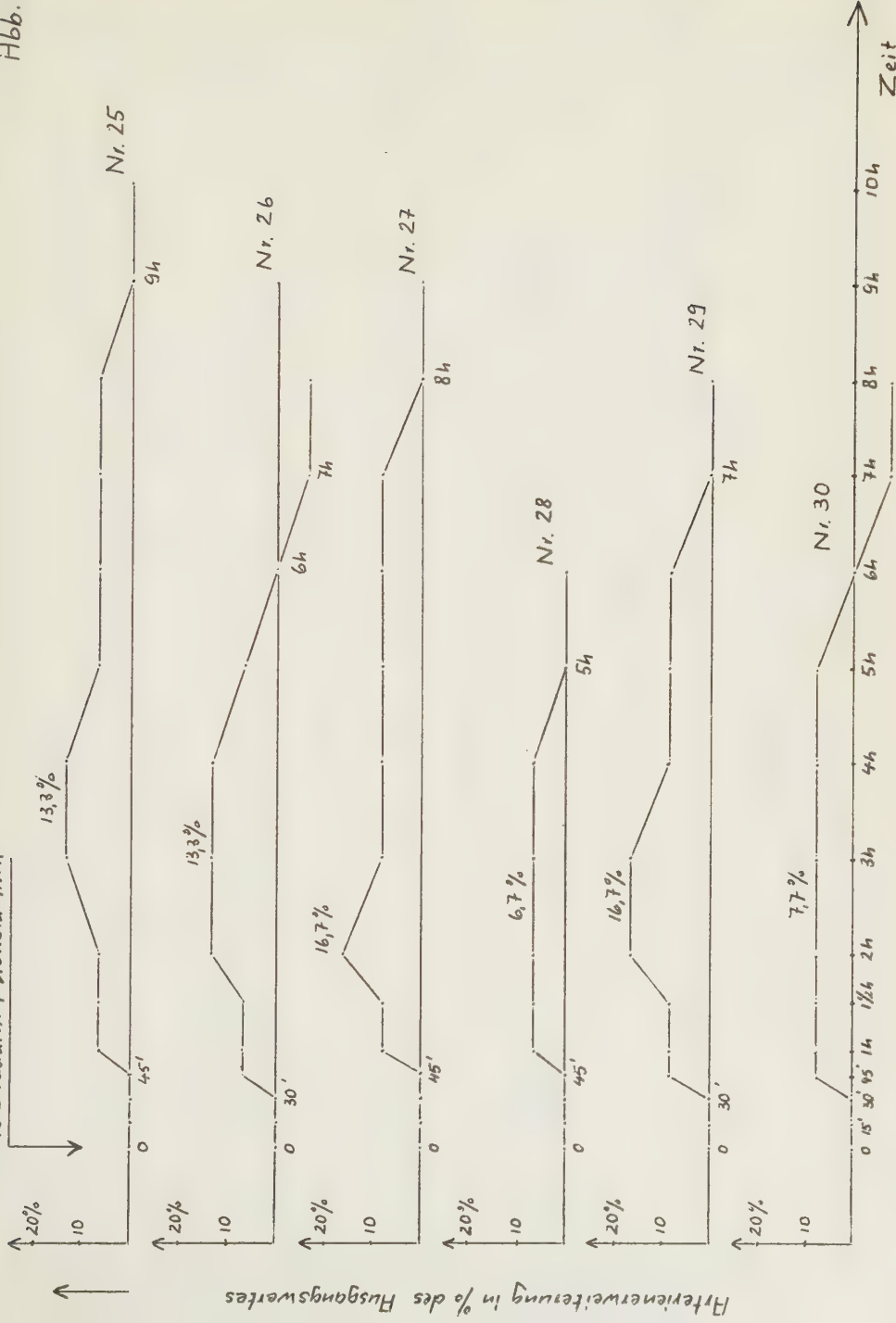


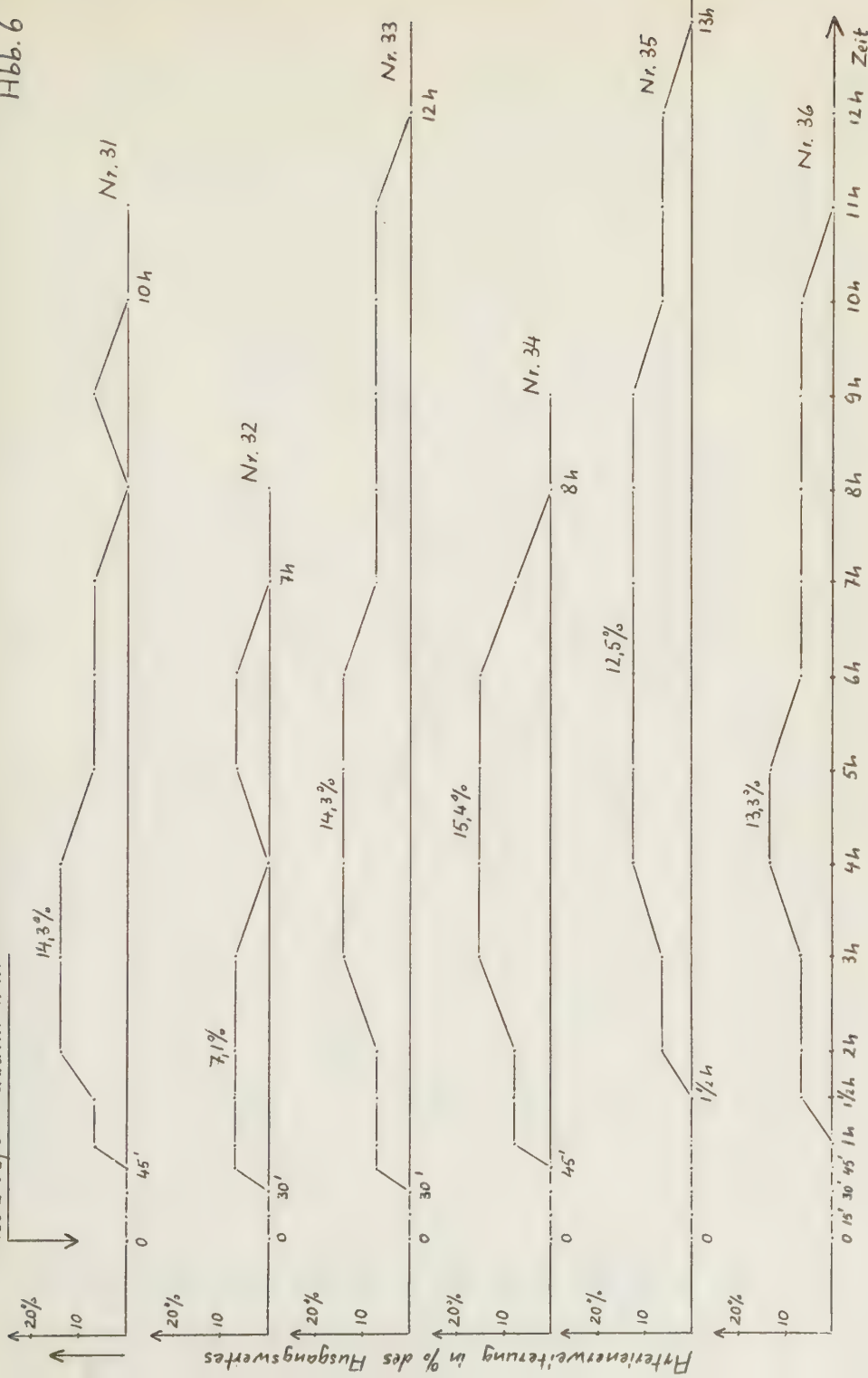


40 E Depot-Padutin i.m.

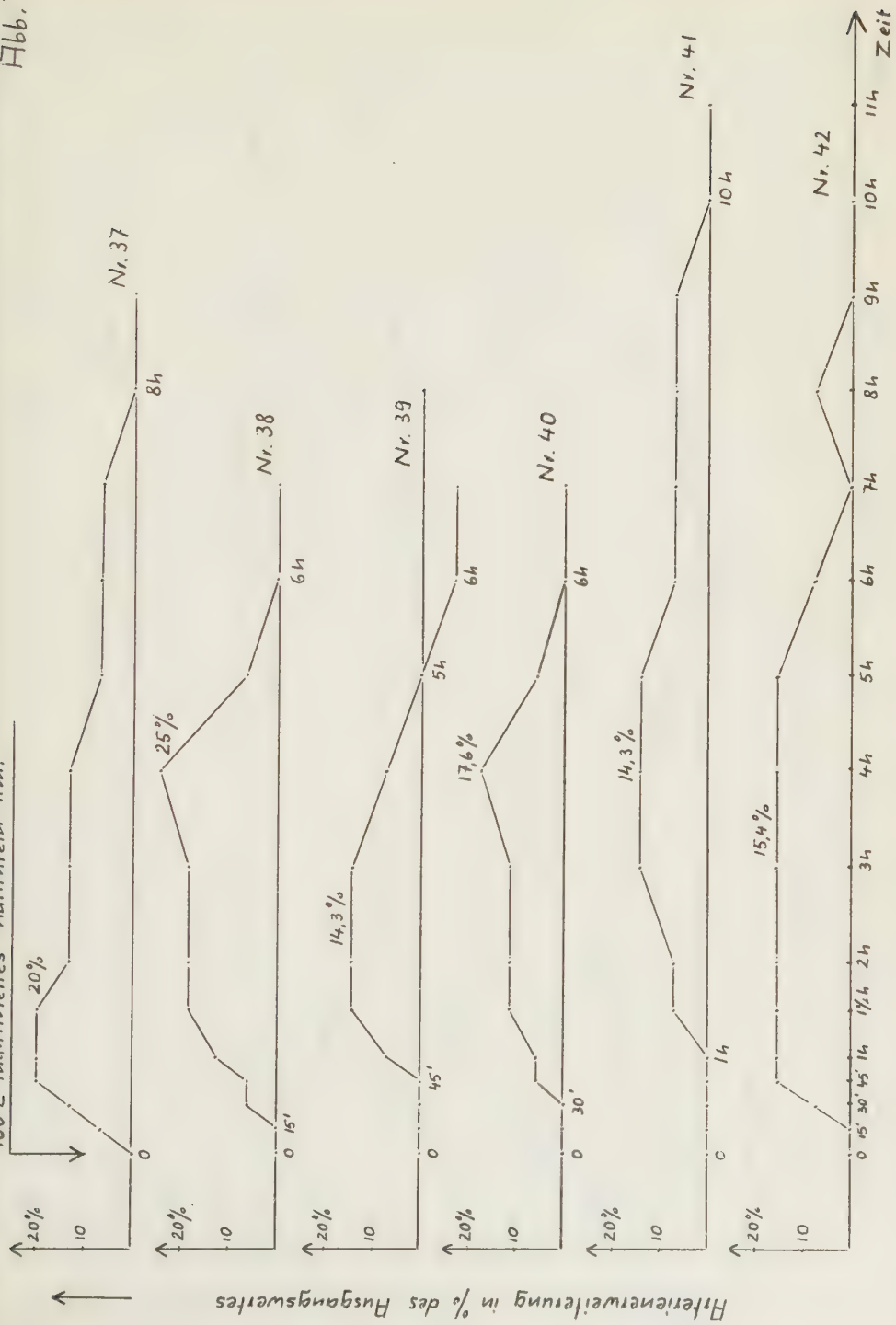
Arterienverweiterung in % des Ausgangswertes







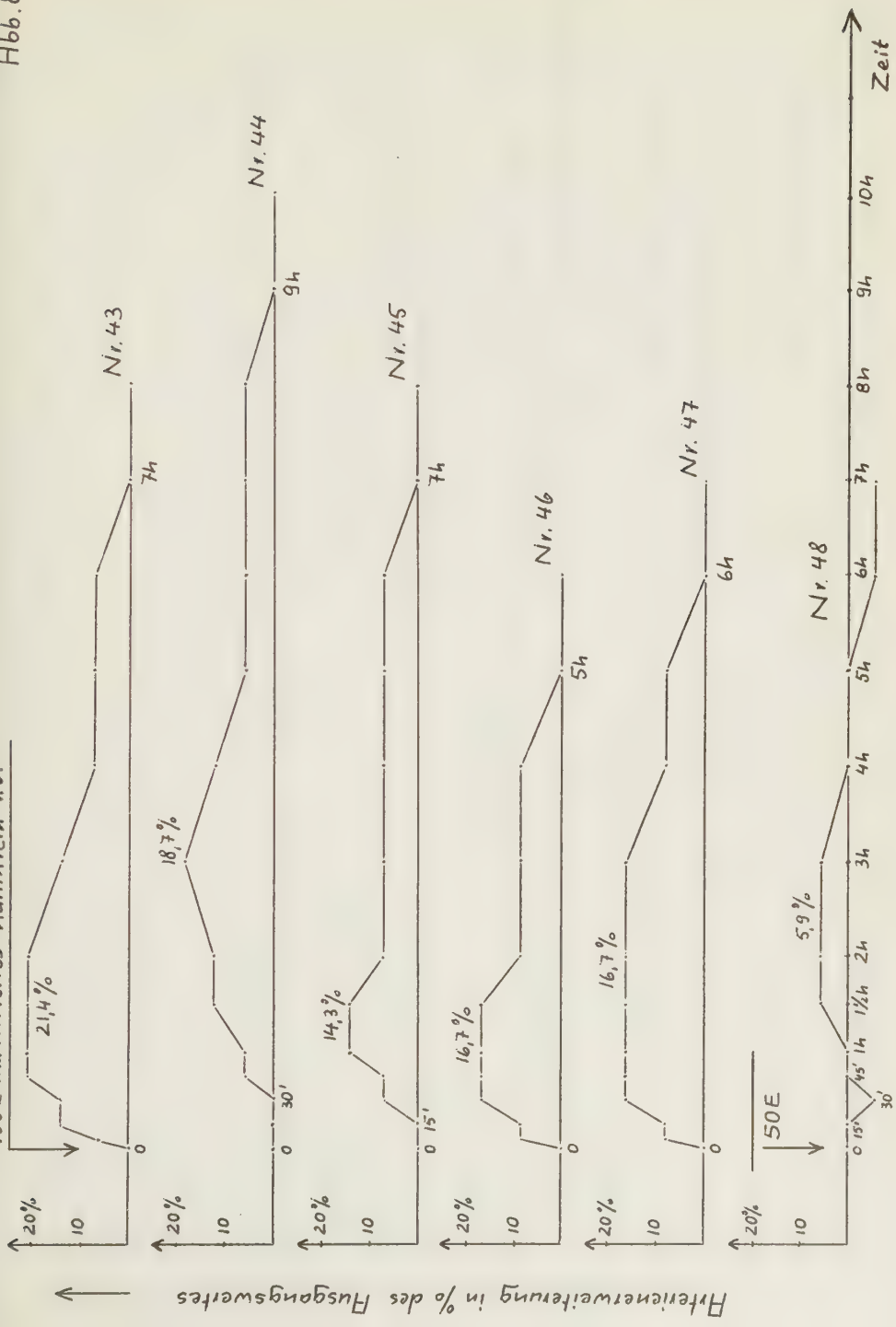
100 E inaktiviertes Kallikrein i.m.



Hirtenenerweiterung in % des Ausgangswertes

Zeit

100 E inaktiviertes Kallikrein i.v.



Zeitliche Mittelwertskurven der einzelnen Versuche mit:

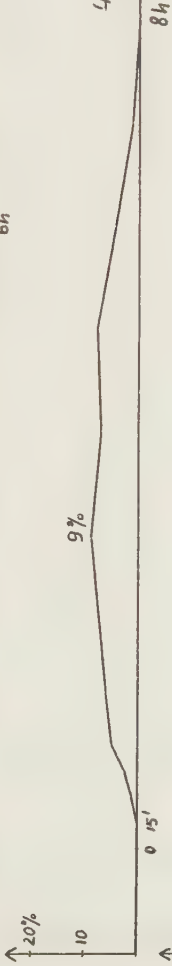
Injektion

Hydratverweitung in % des Ausgangswertes

40E Padutin i.m.



40E Depot - Padutin i.m.



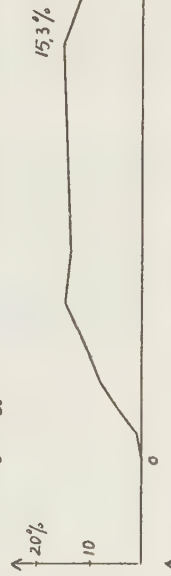
40E Padutin + Kolloid i.m.



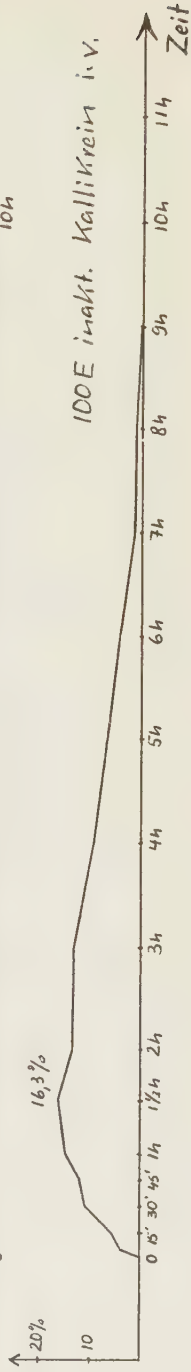
100E Depot - Padutin i.m.



100E inakt. Kallikrein i.m.



100E inakt. Kallikrein i.v.



Lebenslauf

Am 13. Juni 1929 wurde ich als Sohn des Arztes Dr. Willy Orlowski und seiner Ehefrau Erna, geb. Nickel in Danzig geboren. (Namensänderung in Orsen 1939.)

Nach dem Tode meines Vaters im Jahre 1933 wohnte meine Mutter mit meiner älteren Schwester und mir in Zoppot. Dort besuchte ich die Volksschule und anschliessend die Oberschule bis zur 6. Klasse. Die Flucht aus der Heimat führte uns nach Flensburg, wo ich meine Schulbildung 1949 mit dem Abitur abschloss.

1950 begann ich in Frankfurt a. M. das Studium der Naturwissenschaften, wechselte jedoch nach einem Jahr aus beruflicher Überzeugung zur Medizin über. 1955 legte ich in München das Physikum ab, 1959 in Frankfurt a. M. das Staatsexamen.

Meine Medizinal-Assistentenzeit absolvierte ich an der medizinischen Universitätsklinik Frankfurt und an der chirurgischen und gynäkologischen Abteilung des Kreiskrankenhauses in Soltau. Anschliessend war ich im gleichen Hause als chirurgischer Assistent tätig.

Hans-Günter Orsen

Flensburg

P.-Chr. Hansenweg 12

Verzeichnis meiner akademischen Lehrer

in Frankfurt am Main 1950 bis 1953:

Prof. Dr. C z e r n y

Prof. Dr. F e l i x

Prof. Dr. G i e r s b e r g

Priv.-Doz. Dr. G r e v e n

Prof. Dr. H o r k h e i m e r

Prof. Dr. H o r n e r

Prof. Dr. K r a m p

Prof. Dr. M o n t f o r t

Prof. Dr. O r t m a n n

Priv.-Doz. Dr. S a u e r

Prof. Dr. S t a r c k

Prof. Dr. W e i t z

Prof. Dr. W e z l e r

in München 1954 bis 1956:

Prof. Dr. Dr. B o d e c h t e l

Prof. Dr. B r a u n

Prof. Dr. D i r r

Prof. Dr. Dr. F o r s t

Prof. Dr. F r e y

Prof. Dr. H e r r m a n n

Prof. Dr. H i l l e r

Prof. Dr. H u e c k

Prof. Dr. K o h l e r

Prof. Dr. v. L a n z

Prof. Dr. M e y e r

Prof. Dr. Neuhaus

Prof. Dr. Reeh

Prof. Dr. Reichel

Prof. Dr. Romeis

Prof. Dr. Spier

Prof. Dr. Stich

Priv.-Doz. Dr. Tauber

Prof. Dr. Wagner

Prof. Dr. Wallraff

in Frankfurt am Main 1956 bis 1958:

Prof. Dr. Altmann

Prof. Dr. Amelung

Prof. Dr. Artelt

Prof. Dr. Betke

Prof. Dr. Boennighaus

Priv.-Doz. Dr. Brosig

Prof. Dr. Cramer

Prof. Dr. Gänsslen

Prof. Dr. Gans

Prof. Dr. Gebauer

Prof. Dr. Geissendörfer

Prof. Dr. Güntz

Priv.-Doz. Dr. Hauberg

Prof. Dr. Heintz

Prof. Dr. Herzberg

Prof. Dr. Hoff

Priv.-Doz. Dr. Hoffmann

Prof. Dr. Holtz

Prof. Dr. J a n t z
Prof. Dr. J ü r g e n s
Prof. Dr. K a h l a u
Prof. Dr. K ü h n e
Prof. Dr. L e n n e r t
Prof. Dr. N a u j o k s
Prof. Dr. R a d e n b a c h
Prof. Dr. Dr. R a j e w s k i
Prof. Dr. v. R e c k o w
Prof. Dr. de R u d d e r
Prof. Dr. S a n d r i t t e r
Prof. Dr. S c h r a d e
Prof. Dr. S c h w e n z e r
Prof. Dr. S t a r c k
Priv.-Doz. Dr. S t e i g l e d e r
Prof. Dr. T h i e l
Prof. Dr. U n g e h e u e r
Prof. Dr. W e i s s e
Prof. Dr. W i e t h o l d
Prof. Dr. Z u t t

Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die der medizinischen Fakultät Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Kallikrein-Präparaten auf die Gefäße der Netzhaut

in der Universitäts-Augenklinik Frankfurt am Main unter Leitung von Herrn Prof. Dr. R. Thiel mit Unterstützung durch das Klinikpersonal ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Flensburg, den 20. 10. 1962

Jan. 6. ... Jan. 6. ... O. Me

